

Роль инфекции, передающейся половым путем, в патогенезе эндометриоза гениталий

Целью работы явилось изучение роли в патогенезе эндометриоза гениталий инфекции, передающейся половым путём. Проведенное исследование свидетельствует, что клиническому проявлению эндометриоза в 70% случаев предшествует инфекция, передающаяся половым путём, и нарушения влагалищного биоценоза, что указывает на их возможную роль в патогенезе заболевания. У больных эндометриозом имеет место атерогенный сдвиг параметров липидтранспортной системы крови, относительная дисаминоацидемия, повышен уровень гормона жировой ткани лептина, активность аминотрансфераз. Отмечается угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, нарушена продукция цитокинов. Степень выраженности сдвигов иммунитета и метаболизма связана с наличием инфекции, передающейся половым путём, длительностью заболевания, локализацией патологического очага и индексом массы тела. При эндометриозе отмечено более лёгкое течение герпетической инфекции, обусловленное достаточной продукцией иммунокомпетентными клетками интерлейкина-2.

Большая частота генитального эндометриоза при быстрых темпах его роста, недостаточная изученность этиологии и патогенеза, длительность течения, отрицательное влияние на функцию полового аппарата, сложность и недостаточная эффективность лечения ставят эту патологию в ряд наиболее актуальных проблем современной гинекологии.

Эндометриоз относится к гормонально – зависимой патологии [4, 14], в патогенезе которой значительная роль принадлежит нарушениям иммунного статуса [10, 13, 15, 16].

У больных эндометриозом гениталий установлена множественная экстрагенитальная патология, причины которой до настоящего времени не изучены [12]. Не исключена инфекционная и аутоиммунная природа её возникновения [11]. По данным ряда авторов, в развитии аутоиммунных заболеваний пусковым фактором могут быть вирусные, бактериальные и паразитарные инфекции [7].

Целью нашей работы явилось изучение роли в патогенезе эндометриоза гениталий

инфекции, передающейся половым путём, исследование особенностей метаболизма и иммунного статуса в данной группе больных.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования и лечения 171 больной эндометриозом гениталий репродуктивного возраста. Контрольную группу составили 23 здоровые женщины в возрасте от 30 до 43 лет.

Эндометриоз матки имели 23,98% пациенток (в сочетании с миомой – 11,11%), яичников и брюшины – 12,28%, ретроцервикальной локализации – 5,26%, шейки матки – 4,68%, множественные очаги выявлены у 52,63% больных, другой локализации – у 1,17%.

Выявление *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes simplex virus* проводили методом полимеразной цепной реакции. *Gardnerella vaginalis* определяли при обычной микроскопии по наличию «ключевых клеток». Диагноз «бактериальный вагиноз» устанавливали при наличии критериев, предложенных международным симпозиумом в 1984 году: гомогенные, молочной консистенции выделения из влагалища; pH влагалищного отделяемого более 4,5; положительный аминовый тест с 10% раствором КОН; «ключевые клетки» во влагалищном отделяемом. В мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе и Граму, определяли количество эпителиальных клеток, лейкоцитов, лактобацилл, *Candida albicans*.

Содержание общего холестерина, холестерина ЛПВП, триглицеридов, глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбумина, билирубина, креатинина, активность АлАт, АсАт, γ-ГГТ, щелочной фосфатазы определяли с помощью стандартных наборов фирмы «Кормей ДиАна». Определение содержания холестерина ЛПНП производили расчетным способом. Индекс атерогенности рассчитывали по Климову. Концентрацию лептина и С-пептида определяли с помощью ELISA метода с использованием стандартных наборов фирмы «DRG Instruments GmbH» (США). Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот и их дериватов проводилась катионообменной хроматографией одноколоночным методом на автоанализаторе аминокислот Т-339 (Чехия) по

модифицированному методу Benson J.R., Paterson J.A. [3].

Определение количества Т-лимфоцитов проводили методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана; определение числа В-лимфоцитов - методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами мыши; определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов G, A, M классов - в реакции простой радиальной иммунодиффузии по Mancini G. et al [7]; определение уровня циркулирующих иммунных комплексов - по методике Digeon M. et al [7]; определение концентрации интерлейкинов 1 α , 8 и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови - методом иммуноферментного анализа. Для изучения клеточного ответа на антигены вирусов герпеса 1 и 2 типов проводили реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) по методике Hirschorn в модификации Азаренка К.С. [1], дополнительно – РБТЛ с добавлением в культуры клеток интерлейкина-2. Результаты обрабатывали методами вариационной статистики Фишера-Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Проведенное углубленное обследование 100 больных эндометриозом на наличие инфекции, передающейся половым путём, и нарушения влагалищного биоценоза выявило инфицирование *Ch.trachomatis* 44% больных эндометриозом, *M.hominis* - 1,0 %, *U.urealiticum* - 22,0 %, *Tr. Vaginalis* - 2,0 %, *G. Vaginalis* - 5,0 %, *Candida albicans* - 19,0 %. *N.Gonorrhoeae* в данной группе пациенток обнаружена не была.

У 23,0 % пациенток выделено два и более возбудителя инфекции, причём частота ассоциации хламидийной и уреаплазменной инфекции составила 12,0 %, хламидийной и кандидозной инфекции - 8,0 %.

В мазках из цервикального канала и влагалища у больных, страдающих эндометриозом с выявленной инфекцией, передающейся половым путём, воспалительная реакция по данным микроскопической картины наблюдалась у 47% больных. В случаях нарушения влагалищного биоценоза, вызванного грибами рода *Candida* и бактериальным вагинозом, воспалительная реакция отмечена у 38% пациенток. Таким образом, воспаление при эндометриозе у большинства больных протекало бессимптомно.

Важно отметить, что у каждой больной при индивидуальном сравнении инфекционный процесс предшествовал эндометриозу. Отмечен высокий удельный вес пациенток в возрасте 40 лет и старше, что, по-видимому, указывает на длительное скрытое течение и

позднюю диагностику инфекции, передающейся половым путём.

В группе больных эндометриозом в сочетании с инфекцией, передающейся половым путём, значительно чаще в анамнезе отмечалась эрозия шейки матки (68,6 \pm 5,6%), достигающая при сочетании с хламидийной инфекцией 78,3 \pm 8,6%. Имело место увеличение частоты гипертрофии шейки матки (22,9%), эндоцервицита (46,6 \pm 6,6%), эктопии шейки матки (31,0 \pm 6,1%), причём 55,6% случаев эктопии отмечены у пациенток с выявленным хламидиозом и микст-инфекцией, включающей хламидии, что подтверждает мнение ряда авторов, считающих эктопию шейки матки входными воротами для хламидийного инфицирования [9]. У больных с воспалительным процессом, вызванным смешанной флорой, наблюдалось увеличение частоты воспаления придатков (91,3 \pm 5,9%) и внематочной беременности (21,7 \pm 8,6%) по сравнению с группой больных эндометриозом без инфекции и пациентками, у которых была выделена монокультура.

У больных эндометриозом обнаружены сдвиги параметров липидтранспортной системы атерогенного характера: уменьшение концентрации ХС – ЛПВП на фоне повышения содержания ХС – ЛПНП, триглицеридов и величины индекса атерогенности (табл. 1). Наши данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями [8]. Нарушения метаболизма были выражены в наибольшей степени у больных с внутренней и множественной локализацией эндометриоза.

Наиболее высокий уровень ОХ, ХС - ЛПНП, ТГ отмечен в группе больных с продолжительностью заболевания от 2 до 6 лет. При течении болезни более 6 лет имела место обратная направленность изменений, что можно расценивать как снижение адаптационных возможностей организма при продолжительном течении заболевания (табл. 2).

Наличие инфекции усиливало проатерогенные сдвиги у больных эндометриозом (рис. 1). Количество триглицеридов превышало аналогичный показатель при эндометриозе у больных без инфекции (1,37 \pm 0,73 и 0,97 \pm 0,25 ммоль/л соответственно, $p < 0,05$). Наиболее выраженные атерогенные сдвиги наблюдались при сопутствующем инфекционном процессе, вызванном смешанной флорой.

Выявлена положительная корреляционная зависимость между величинами индекса Кетле и уровнем ХС-ЛПНП, триглицеридов и величин индекса атерогенности, а также отрицательная корреляционная зависимость между величинами индекса Кетле и уровнем ХС-ЛПВП. Это позволяет говорить о том, что по

мере роста массы тела у больных эндометриозом нарастают признаки повреждения экскреторной функции печени (уменьшение антиатерогенных ХС-ЛПВП) и накапливаются ате-

рогенные ЛПНП и триглицериды, что обеспечивает рост величин атерогенного индекса и является основанием для применения гиполипидемических и антиоксидантных средств.

Таблица 1. Холестериновый профиль сыворотки крови больных эндометриозом различной локализации

Показатели	Индекс Кетле	ХС, ммоль/л	ХС-ЛПВП, ммоль/л	ХС-ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Индекс атерогенности
Контроль (n=23)	24,50±2,82	4,53±0,47	1,61±0,33	2,31±0,28	0,98±0,28	2,19±0,76
Всего (n=82)	24,81±4,03	4,84±0,93	1,33±0,45**	2,92±0,82**	1,26±0,59*	3,01±1,52*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем,
** - $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Таблица 2. Холестериновый профиль сыворотки крови больных эндометриозом в зависимости от длительности заболевания

Показатель	Контроль (n=23)	До 2 лет (n=28)	2-6 лет (n=34)	Более 6 лет (n=20)
Возраст	37,00±5,58	37,00±8,16	38,13±5,30	40,94±5,09*
Индекс Кетле	24,50±2,82	23,47±2,81	26,06±4,75^	24,93±3,87
ХС, ммоль/л	4,53±0,47	4,89±0,97	4,97±0,79*	4,46±1,01~
ХС – ЛПВП, ммоль/л	1,61±0,33	1,36±0,36*	1,42±0,51	1,22±0,44**
ХС – ЛПНП, ммоль/л	2,31±0,28	2,92±0,92*	2,97±0,64***	2,69±0,85
ТГ, ммоль/л	0,98±0,28	1,18±0,38	1,33±0,57*	1,22±0,83
Индекс атерогенности	2,19±0,76	2,78±1,09*	2,95±1,52*	3,07±1,71*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем,
** - $p < 0,01$ по сравнению с контролем,
*** - $p < 0,001$ по сравнению с контролем,
^ - $p < 0,05$ по сравнению с длительностью заболевания до 2-х лет,
~ - $p < 0,05$ по сравнению с длительностью заболевания 2-6 лет.

Уровень гормона жировой ткани лептина у больных эндометриозом с нормальным индексом массы тела был 3-кратно увеличен по сравнению с контрольными значениями (26,2±4,14 и 9,85±5,82 нг/мл соответственно, $p < 0,001$). Отмечена прямая корреляционная зависимость между уровнем лептина в сыворотке крови и индексом массы тела (рис. 2), а также уровнем гликемии и индексом массы тела. По всей видимости, гиперлептинемия у больных эндометриозом отображает развитие относительной резистентности тканей, в том числе и эктопически растущего эндометрия, к действию гуморальных биорегуляторов (инсулинорезистентность, лептинорезистентность).

У больных эндометриозом отмечена повышенная активность аминотрансфераз, находящаяся в прямой зависимости от наличия инфекционного процесса (рис. 3), ожирения и длительности заболевания. Это свидетельствует о нарушении функции печени и иллюстрируется снижением величин коэффициента Де Ритиса.

Анализ биохимических параметров, содержания общего белка и белковых фракций сыворотки крови не выявил существенных нарушений и четкой связи с локализацией процесса, длительностью заболевания и наличием инфекции.

Нами определен уровень свободных аминокислот и их производных в плазме крови больных эндометриозом. Результаты исследования показали, что при данной патологии имела место относительная дисаминоацидемия, отображающая нарушение детоксикационных механизмов и развитие резистентности к действию гуморальных биорегуляторов. Наши результаты подтверждаются данными об активации протеолиза при эндометриозе [2].

Большое значение в развитии эндометриоза и инфекционного процесса уrogenитального тракта отводится иммунному статусу макроорганизма, который во многом определяет течение и исход заболевания [5, 6, 17].

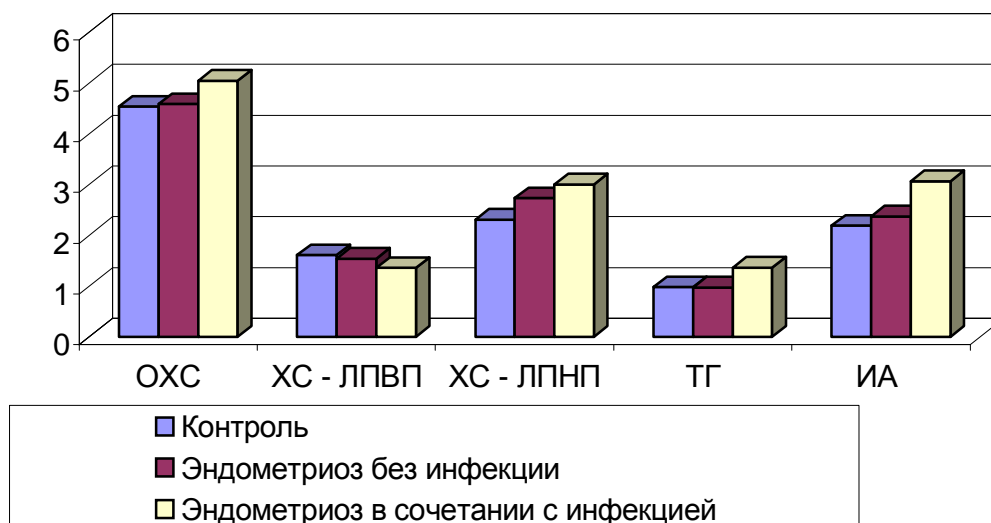


Рисунок 1. Холестериновый профиль сыворотки крови у больных эндометриозом и больных эндометриозом с инфекцией, передающейся половым путём, и нарушениями влагалищного биоценоза.

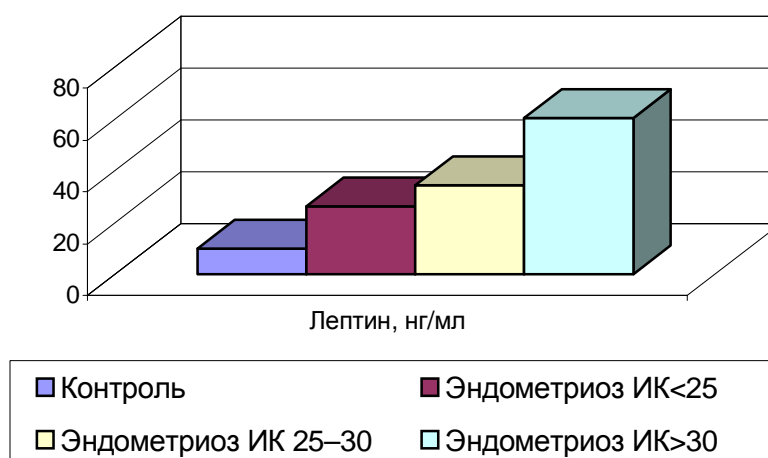


Рисунок 2. Зависимость концентрации лептина в сыворотке крови больных эндометриозом от индекса массы тела.

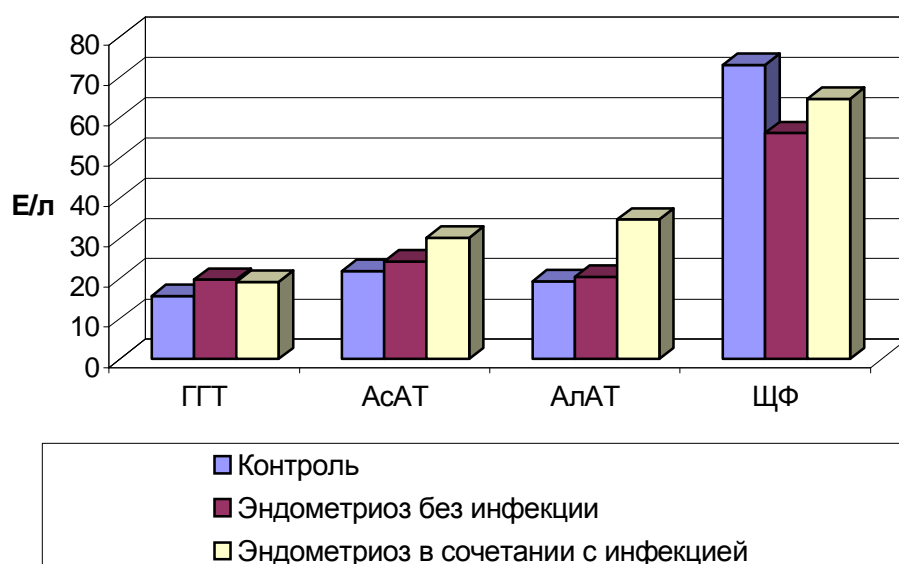


Рисунок 3. Активность ферментов сыворотки крови больных эндометриозом и больных эндометриозом с инфекцией, передающейся половым путём, и нарушением биоценоза влагалища.

Показатели Т- и В-клеточного звена иммунитета у больных эндометриозом были снижены (табл. 3) и находились в зависимости от продолжительности заболевания. Наличие инфекции, передающейся половым путём, не оказывало существенного влияния на показатели клеточного иммунитета, что, возможно, связано с бессимптомным течением инфекционного процесса, хроническим напряжением системы иммунитета при эндометриозе.

У 100% больных увеличено содержание ЦИК ($0,04 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,01$ по сравнению с контролем). Наиболее выраженное повышение уровня ЦИК наблюдалось в начальных стадиях заболевания.

Анализ уровней ИЛ-1 α , ИЛ-8 и ФНО- α показал, что у 100% больных эндометриозом повышено содержание ФНО- α , концентрация ИЛ-1 α превышала контрольные данные у 93,11% женщин, а ИЛ-8 - у 62,07% была снижена.

Наблюдалось угнетение гуморального иммунитета, наиболее выраженное у больных эндометриозом с инфекцией, передающейся половым путём. В данной группе пациенток отмечено достоверное снижение содержания иммуноглобулинов А и G по сравнению с показателями контроля и больных эндометриозом без инфекции (табл. 4).

Таблица 3. Состояние клеточного иммунитета у больных эндометриозом различной локализации

Показатель	Т-лимфоциты общие		Т-лимфоциты активные		В-лимфоциты	
	абсол. (10^9 /л)	%	абсол. (10^9 /л)	%	абсол. (10^9 /л)	%
Контроль (n=15)	$0,70 \pm 0,20$	$48,87 \pm 6,58$	$0,45 \pm 0,06$	$29,00 \pm 2,37$	$0,08 \pm 0,01$	$5,67 \pm 0,98$
Эндометриоз (n=20)	$0,49 \pm 0,22$	$37,00 \pm 10,89^{***}$	$0,36 \pm 0,17$	$26,00 \pm 7,71$	$0,06 \pm 0,04$	$4,45 \pm 1,47^{**}$
Эндометриоз наружный (n=6)	$0,49 \pm 0,30$	$41,33 \pm 9,46$	$0,39 \pm 0,20$	$33,67 \pm 11,44$	$0,04 \pm 0,02^*$	$3,67 \pm 0,47^{**}$
Эндометриоз внутренний (n=7)	$0,51 \pm 0,22$	$35,22 \pm 8,74^{***}$	$0,40 \pm 0,19$	$25,11 \pm 3,44^{**}$	$0,05 \pm 0,02^*$	$4,33 \pm 1,73$
Эндометриоз множественный (n=7)	$0,47 \pm 0,17$	$37,38 \pm 13,56^*$	$0,29 \pm 0,07^{**}$	$24,13 \pm 7,83^*$	$0,09 \pm 0,05$	$4,88 \pm 1,36$

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем,
 ** - $p < 0,01$ по сравнению с контролем,
 *** - $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Таблица 4. Уровень сывороточных иммуноглобулинов у больных эндометриозом в зависимости от наличия инфекции, передающейся половым путём, и нарушения биоценоза влагалища

Показатель	Ig A, г/л	Ig M, г/л	Ig G, г/л
Контроль (n=5)	$3,67 \pm 0,50$	$1,19 \pm 0,19$	$11,37 \pm 1,51$
Эндометриоз (n=46)	$2,99 \pm 0,84^*$	$1,08 \pm 0,29$	$10,39 \pm 1,54$
Эндометриоз без инфекции (n=15)	$3,52 \pm 0,62$	$1,15 \pm 0,38$	$11,21 \pm 1,81$
Эндометриоз с инфекцией (n=31)	$2,75 \pm 0,83^{\bullet\bullet}$	$1,05 \pm 0,25$	$10,04 \pm 1,29^{\bullet}$

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контролем,
 • - $p < 0,05$ в сравнении с эндометриозом без инфекции,
 •• - $p < 0,01$ в сравнении с эндометриозом без инфекции.

В связи с большой ролью состояния клеточного иммунного ответа в развитии и характере течения рецидивирующей герпетической инфекции, а также представлением о том, что нарушение функционирования иммунокомпетентных клеток обусловлено дефектами в системе интерлейкинов, было проведено изучение состояния клеточного иммунного ответа к

антигенам вируса герпеса у 20 больных эндометриозом с различными формами рецидивирующей герпетической инфекции в РБТЛ. Результаты нашего исследования показали высокий процент положительной РБТЛ ($75,0 \pm 9,7\%$), отсутствие увеличения процента положительных значений после добавления интерлейкина-2, что может указывать на его доста-

точную продукцию иммунокомпетентными клетками. Это, по-видимому, определяет особенность герпетической инфекции у данной категории больных, которая заключается в более легком течении.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у 70% больных эндометриоз гениталий протекает на фоне длительной персистенции в организме инфекции, передающейся половым путём, и нарушения влагалищного биоценоза, что приводит к усугублению характерных для данной патологии глубоких нарушений со стороны иммунитета и метаболизма, степень выраженности которых связана с длительностью заболевания, локализацией патологического очага и индексом массы тела. Эти положения определяют необходимость разработки методов коррекции метаболических и иммунных сдвигов у больных эндометриозом.

Литература:

1. Азаренок К.С. Клинические аспекты применения реакции бластной трансформации лимфоцитов и ее использования для изучения патогенеза и дифференциальной диагностики инфекционного и сывороточного гепатита с другими заболеваниями: Автореф. дис. ... д.м.н.: 14.00.10. М., 1978. 38 с.
2. Барановская Е.И. Роль протеолиза в циклической трансформации эндометрия и патогенезе внутреннего эндометриоза матки, методы коррекции. Автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.10. Минск, 1995. 18 с.
3. Бенсон Дж.В., Патерсон Дж.А. Хроматографический анализ аминокислот и пептидов на сферических смолах и его применение в биологии и медицине // Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков. Под ред. Ю.А. Овчинникова М., 1974. С. 9-84.
4. Дейкало Н.С. Циркадные ритмы гонадотропных, половых, глюкокортикоидных, тиреоидных гормонов у больных генитальным эндометриозом, принципы их коррекции. Автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.10. Минск, 1993. 21с.
5. Коршикова Р.Л. Рецидивирующие кольпиты и эндоцервициты у небеременных женщин: Автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.01. Минск, 1999. 21с.
6. Лесков В.П., Гаврилова Е.Ф., Пищулин А.А. Изменения иммунной системы при внутреннем эндометриозе // Проблемы репродукции. 1998. №4. С.26-30.
7. Оценка иммунного статуса человека: (Методические рекомендации) / Р.В. Петров, Ю.М. Лопухин, А.Н. Черевов и др. М., 1984. 36с.
8. Пересада О.А. Клинико-патогенетическое обоснование лечебной тактики при эндометриозе: Автореф. дис. ... д.м.н.: 14.00.01. Минск, 1998.
9. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Устюжанина Л.А. Хламидийная инфекция в гинекологии // Акушерство и гинекология. 1998. №4. С. 11-18.
10. Радецкая Л.Е. Аутоиммунные механизмы патогенеза эндометриоза, лечение: Дис. ... к.м.н.: 14.00.01. Витебск, 1988. 183с.
11. Силла М., Супрун Л.Я. Инфекционные и аутоиммунные аспекты полиорганной патологии при эндометриозе // Здравоохранение. 1998. №1. С.8-10.
12. Скворцова М.Ю. Состояние верхних мочевых путей у больных генитальным эндометриозом различной локализации и с доброкачественными опухолями матки и яичников // Акушерство и гинекология. 1997. №1. С.27-30.
13. Супрун Л.Я. Эндометриоз: патогенез, лечение. - Минск, 1987. - 120с.
14. Ayers J.W.T., Birenbaum D.L., Menon K.M.J. Luteal phase dysfunction in endometriosis: Elevated progesterone levels in peripheral and ovarian veins during the follicular phase // Fertil. Steril. 1987. Vol.47, №5. P. 925-929.
15. Gleicher N. The role of humoral immunity in endometriosis // Acta Obst. Gynec. Scand. 1994. Vol.159. – P. 15-17.
16. Immune rosettes of T- and B-lymfocytes in infertile women with endometriosis / Badawy S.Z. A., Cuenca V., Stitzel A. e. a. // J. Reprod. Med. 1987. Vol.32, №3. P. 194-197.
17. McComb D.E., Nichols R.L., Semine D.Z. et al. C.trachomatis in women: antibody in cervical secretions as a possible indication of genital infection // Journal of Infectious Diseases. 1989. N 139. P. 628-633.